

- 1) N(5),6-Dimethyl-mono-TMS-tetrahydropterin
- 2) N(5),6,7-Trimethyl-mono-TMS-tetrahydropterin
- 3) 6-Methyl-di-TMS-tetrahydropterin
- 4) 6,7-Dimethyl-di-TMS-tetrahydropterin
- 5) N(5),6-Dimethyl-di-TMS-tetrahydropterin
- 6) N(5),6,7-Trimethyl-di-TMS-tetrahydropterin
- 7) N(5),6-Dimethyl-tri-TMS-tetrahydropterin
- 8) 6-Methyl-di-TMS-tetrahydropterin
- 9) 6,7-Dimethyl-di-TMS-tetrahydropterin
- 10) 6,7-Dimethyl-di-TMS-tetrahydropterin
- 11) 6,7-Dimethyl-tri-TMS-tetrahydropterin
- 12) 6-Methyl-tri-TMS-tetrahydropterin
- 13) 6,7-Dimethyl-di-TMS-7,8-dihydropterin
- 14) 6-Methyl-di-TMS-7,8-dihydropterin

Die Beschreibung der experimentellen Bedingungen sowie weitere Resultate werden demnächst in dieser Zeitschrift publiziert.

Wir danken Herrn Prof. Dr. *K. Grob* für seine Anregungen und für das Überlassen der Glas-kapillarkolonnen; der Firma *Finnigan*, Basel/München, und besonders Dr. *R. Skinner* für die Aufnahme der GC-M-Spektren.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 45. Mitt.: *E. Khalifa, J. H. Bieri & M. Viscontini*, *Helv. 56*, 2911 (1973).
[2] *T. Lloyd, S. Markey & N. Weiner*, *Analyt. Biochemistry 42*, 108 (1971).

305. De la chimie des ptérines

47^e communication [1]

Une confirmation de l'existence de dihydroptérines quinoïdiques: formation d'amino-2-alloxane pendant l'oxydation de tétrahydroptérines

par **Mario Argentini** et **Max Viscontini**

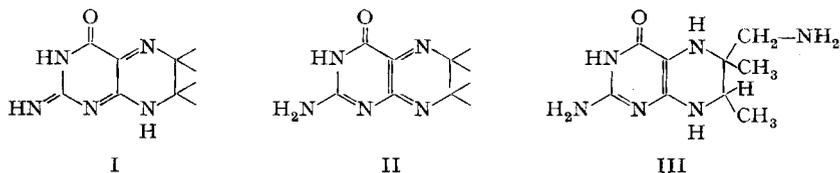
Institut de chimie organique de l'Université, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(25. X. 73)

Résumé. L'oxydation, dans des conditions physiologiques, de l'aminométhyl-6-diméthyl-6,7-tétrahydroptérine conduit à la formation d'amino-2-alloxane et d'aldéhyde acétique. Ces résultats étayent deux hypothèses déjà formulées par nous-mêmes, à savoir: a) qu'une dihydroptérine quinoïdique apparaît comme produit intermédiaire d'oxydation, et b) que le cycle pyrazine des tétrahydroptérines n'est pas stable et se laisse facilement ouvrir pendant l'oxydation avec possibilité de perte de la structure du noyau ptérinique.

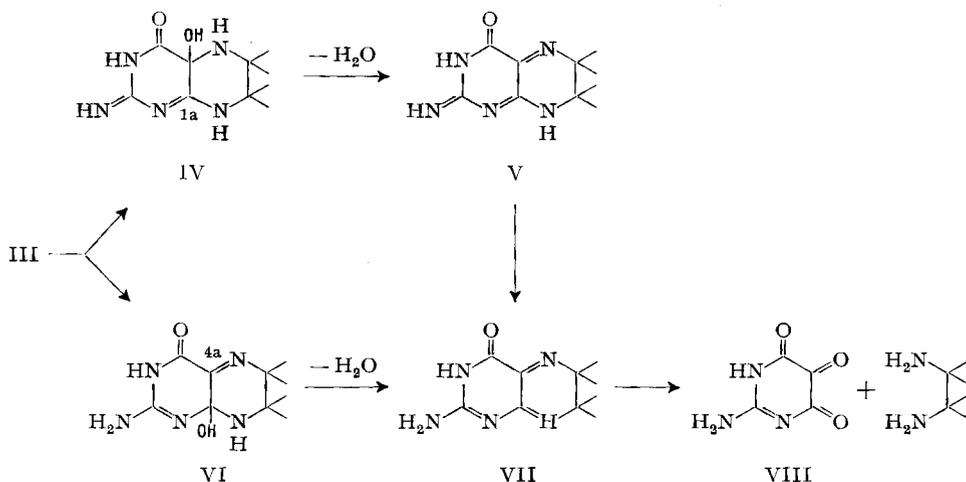
Bien que généralement admise, l'existence de dihydroptérines quinoïdiques I ou II comme produits intermédiaires d'oxydation des tétrahydroptérines n'a pas pu être encore démontrée de manière univoque. Nos expériences précédentes effectuées sur

des tétrahydroptérines disubstituées en C(6), comme par exemple l'aminométhyl-6-diméthyl-6,7-tétrahydroptérine (III), avaient bien permis de saisir d'un peu plus près



le mécanisme d'oxydation de ces substances, mais n'avaient pas abouti à l'isolement de dihydroptérines quinoïdiques [2-3]. De plus, le bilan des produits d'oxydation: méthyl-ptérines, aldéhyde formique, NH_3 , accusait un déficit d'environ 50%, sans que nous ayons pu en déterminer la cause.

Dans le présent travail, effectué sur la même tétrahydroptérine III, nous montrons qu'à côté des produits susmentionnés il se forme de l'aldéhyde acétique et de l'amino-2-alloxane (VIII) avec des rendements de l'ordre de 50% dans des conditions physiologiques, pouvant atteindre 90% lorsque l'oxydation a lieu en présence de dimédone. Seul l'un ou l'autre des deux schémas suivants peut expliquer la formation de cette dernière substance:



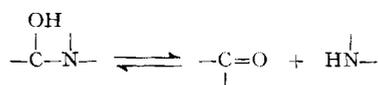
C'est là, pensons-nous, une première démonstration expérimentale de la présence de dihydroptérines quinoïdiques V ou VII formées pendant l'oxydation de tétrahydroptérines.

Il est évident que ce schéma ne peut être que partiel. L'attaque oxydative peut débiter sur différents atomes du noyau pyrazine ou de la chaîne aminométhylée, et les produits d'oxydation peuvent être fort divers, ainsi qu'il ressort clairement du tableau dans lequel nous avons rassemblé les résultats obtenus au cours de l'oxydation de la tétrahydroptérine III, en présence ou en absence de dimédone. On remarquera que la méthylamine et l'aldéhyde acétique sont présents, la première en faible quantité, le second en proportions parfois fort importantes.

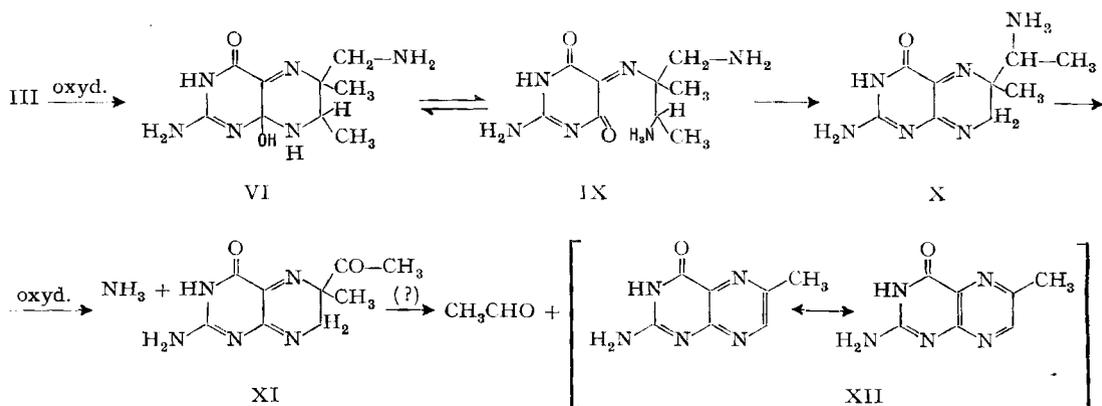
Tableau. Pourcentage moléculaire des produits d'oxydation isolés au cours de diverses expériences

N°	Conditions expérimentales	NH ₃	CH ₃ NH ₂	HCHO	CH ₃ CHO	méthyl-6-ptérine	diméthyl-6,7-ptérine	amino-2-alloxane
1	avec excès de dimédone	--	--	3	9	traces	traces	90
2	quantité stoch. de dimédone	41	--	--	25	traces	traces	80
3	quantité stoch. de dimédone	60	4	4	33	18	27	50
4	sans dimédone	--	--	--	20	--	--	30
5	sans dimédone	28	7	--	--	21	21	56
6	sans dimédone	71	5	3	37	41	40	22

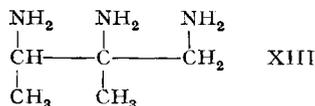
Pour expliquer la formation de ces deux produits, il faut bien admettre, comme nous l'avons déjà supposé [2-3], que la pseudobase $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \\ | \end{array}$ prenant naissance en 1a ou 4a n'est pas stable et se trouve vraisemblablement sous forme d'équilibre:



c'est à dire que le cycle pyrazine s'ouvre pendant l'oxydation. En supposant l'attaque oxydative débutant en 1a, la formation d'aldéhyde acétique et de méthyl-6-ptérine (XII) peut s'expliquer de la manière suivante:



Il est à noter qu'en cas de formation d'amino-alloxane, à partir de IX par exemple, la triamine XIII peut prendre naissance:



et que son oxydation peut également conduire à la formation de NH_3 , de HCHO et de CH_3CHO .

Il reste enfin à expliquer pourquoi la dimédone favorise la formation de l'amin-alloxane. On peut penser que l'ouverture du cycle pyrazine VI \rightarrow IX est une réaction normale et qu'elle est suivie de la recyclisation IX \rightarrow X. La présence de dimédone pourrait bloquer la fonction >C=O de IX et empêcherait ainsi une recyclisation soit en X soit en VI. La dégradation oxydative de IX ne pourrait alors se poursuivre qu'en direction de l'amino-2-alloxane et c'est pourquoi les ptérines oxydées ne se retrouvent plus qu'en faible quantité en fin de réaction.

L'ensemble de nos résultats expérimentaux ne montrent pas quelle peut être la structure exacte de la ptérine hydrogénée formée après la première addition d'oxygène, ou IV comme nous l'avons supposé ou VI comme on ne peut l'exclure à la suite de récents résultats polarographiques [4]. De nouvelles recherches sont encore nécessaires pour tenter de trouver la solution de ce difficile problème.

Nous remercions le Prof. *W. von Philipsborn* pour la mesure des spectres RMN. et *M. H. Frohofer* pour les analyses élémentaires. Nous remercions également le *Fonds National de la Recherche scientifique* pour l'aide matérielle apportée à ce travail. Une partie du séjour de *M. M. Argentini* en Suisse a été rendu possible grâce à une bourse d'échange *Université de Zurich – Collegio Ghislieri* de l'Université de Pavie (Italie) et à une bourse de la *Cassa di Risparmio delle Provincie Lombarde* di Milano. Que ces fondations soient remerciées avec gratitude pour leur aide généreuse.

Partie expérimentale

Les spectres RMN. ont été mesurés sur des appareils *Varian T-60* ou *HA-100* dans CCl_4 (Standard interne: tétraméthylsilane), dans CF_3COOH (Standard interne: tétraméthylsilane) ou dans FSO_3H (Standard externe: solution de tétraméthylsilane dans CCl_4).

Méthodes analytiques: La méthyl-6-ptérine et la diméthyl-6,7-ptérine ont été dosées dans leur mélange par intégration des signaux protoniques des spectres RMN. mesurés dans HSO_3F [3] [5].

L'ammoniac et la méthylamine ont également été dosées dans leur mélange par intégration des signaux protoniques des spectres RMN. des chlorhydrates correspondants mesurés dans CF_3COOH .

L'aldéhyde formique et l'aldéhyde acétique ont été transformés en produits de condensation avec la dimédone. Ces deux produits ne se laissant pas séparer par chromatographie, on a mesuré les spectres RMN. du mélange dans CCl_4 et dosé chacun des produits par intégration des signaux protoniques de $\text{CH}_2=$ pour l'aldéhyde formique (3 ppm) et CH_3- pour l'aldéhyde acétique (1,4 ppm).

Oxydation de la tétrahydroptérine III en présence de quantité stoechiométrique de dimédone, (Expérience N° 3). 315 mg (0,95 mmol) de trichlorhydrate de tétrahydroptérine III [3] sont dissous dans 50 ml d'une solution-tampon 0,1 M aux phosphates de K et de Na, pH 6,8, en présence de 280 mg (2 mmol) de dimédone. On laisse agir l'oxydation à la température ambiante pendant trois jours en agitant le milieu réactionnel en ballon fermé et en y faisant passer à intervalle régulier un lent courant d'oxygène. Le pH est régulièrement ajusté à 6,8 par adjonction de NaOH 0,1 N.

En fin de réaction on porte le pH à 9–10 et on distille sous courant de vapeur 50 ml de liquide, recueillis dans 20 ml de HCl 0,1 N. Par évaporation sous vide de cette solution acide on obtient 34,6 mg d'un mélange cristallin renfermant 32 mg de chlorure d'ammonium et 2,6 mg de chlorhydrate de méthylamine (dosage spectrométrique à l'aide de RMN.).

Les eaux résiduelles de la distillation sont portées à pH 6–7 avec HCl 0,1 N. La suspension obtenue est extraite à l'éther. Les extraits éthers sont évaporés sous vide. Le résidu cristallin est formé d'un mélange de dimédone et de produits de condensation du dimédone avec l'aldéhyde acétique et l'aldéhyde formique. Pour séparer la dimédone on dissout le tout dans le benzène et

on chromatographie sur une courte colonne de gel de silice la solution obtenue. L'éluion par mélange benzène/acétate d'éthyle 9:1 fournit une première fraction de dimédone pure puis 58 mg d'un mélange des produits de condensation de la dimédone avec l'aldéhyde acétique et l'aldéhyde formique, renfermant 52 mg du premier et 5,8 mg du second (dosage spectrométrique à l'aide de RMN.).

Les eaux résiduelles de l'extraction étherée sont évaporées sous vide, le résidu, dissous dans le minimum de HCl 0,1N, est chromatographié sur une colonne de Dowex 50 W x 8 200–400. Solvant d'éluion: NH₄OH à 4%. La fraction fluorescente évaporée sous vide donne 80 mg d'un mélange de méthyl-6-ptérine et de diméthyl-6,7-ptérine renfermant 30 mg de la première et 50 mg de la deuxième (dosage spectrométrique à l'aide de RMN.).

En continuant l'éluion avec NH₄OH à 30%, on obtient 67 mg d' amino-2-alloxane (VII) pur (50%), identique dans toutes ses propriétés au produit authentique synthétisé d'après [6].

Oxydation de la tétrahydroptérine III en absence de dimédone (Expérience N° 6). L'oxydation est effectuée comme précédemment sur 285 mg (0,85 mmol) de trichlorhydrate de tétrahydroptérine III mais sans adjonction de dimédone. La dimédone est ajoutée en fin d'oxydation et avant distillation alcaline des amines volatiles. Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau I.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] 46. Commun.: R. Weber, W. Frick & M. Viscontini, *Helv. 56*, 2919 (1973).
 [2] M. Viscontini, M. Frater-Schroeder, M. Cogoli-Greuter & M. Argenti, *Helv. 53*, 1434 (1970); M. Viscontini & M. Argenti, *Liebigs Ann. Chem. 745*, 109 (1971); M. Viscontini, M. Frater-Schroeder & M. Argenti, *Helv. 54*, 811 (1971); M. Viscontini & M. Argenti, *ibid. 54*, 2287 (1971).
 [3] M. Viscontini & M. Cogoli-Greuter, *Helv. 54*, 1125 (1971).
 [4] S. Kwee & H. Lund, *Biochim. biophys. Acta*, 297, 285 (1973).
 [5] A. Diefenbacher & W. von Philipsborn, *Helv. 52*, 743 (1969).
 [6] L. Kaess & J. Gruszkiewicz, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 35, 3600 (1902).

306. Aromatische [1, 5s]-sigmatropische H-Verschiebungen in Aryllallen

von Heinz Heimgartner¹⁾, Janos Zsindely, Hans-Jürgen Hansen²⁾ und Hans Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich,
Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(9. X. 73)

Summary. – 1-Mesityl allene (**1**), 1-mesityl-3-methyl allene (**2**) and 1-mesityl-3,3-dimethyl allene (**3**) rearrange thermally at 150–190° in decane *via* [1,5s]sigmatropic H-shifts to yield the *o*-quinodimethanes **4**, which cyclise to give the 1,2-dihydronaphthalenes **5** and **6** and/or undergo [1,7a]sigmatropic H-shifts to give 1-mesityl-(*Z*)-buta-1,3-dienes (*Z*)-**7** and (*Z*)-**8**, respectively (Schemes 1, 3, 4 and 5) in almost quantitative yields. The activation parameters of these isomerisations are given in Table 1. 1-Mesityl-1-methyl allene (**9**) isomerises at 190° to give 4,5,7-trimethyl-1,2-dihydronaphthalene (**17**) in 50% yield (Scheme 6).

2'-Isopropylphenyl allene (**10**) in decane rearranges at 170° to 1-(*Z*)-propenyl-2-isopropenylbenzene ((*Z*)-**19**, Scheme 7). Deuterium labelling experiments show that the rate determining step

¹⁾ Teil der Dissertation, Universität Zürich, 1972.

²⁾ Neue Adresse: Institut de chimie organique de l'Université, CH-1700 Fribourg, Pérolles.